

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE CHIMIE BIOLOGIQUE
ET MEDICALE
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE MONTPELLIER
(Professeur P. CRISTOL)

**Rôle de l'eau libre
et de l'eau "liée" du sang
dans la pathogénie des œdèmes**

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier
Le 1^{er} juillet 1947

PAR

Marc PAGES

DIPLOME DE MEDECINE INDUSTRIELLE ET DU TRAVAIL

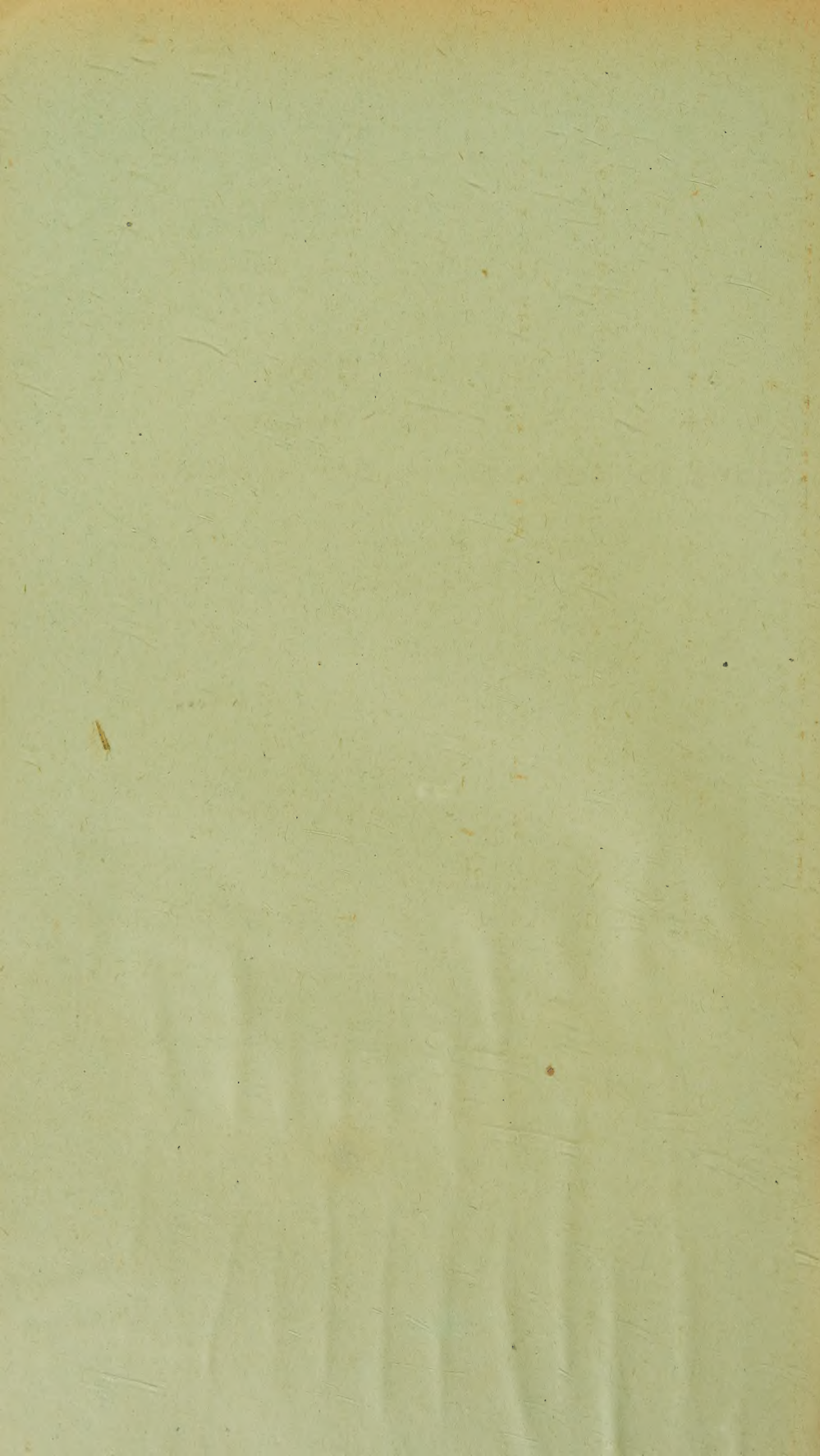
Né le 14 juillet 1921
à Montpellier

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

<i>Examineurs de la thèse</i>	{	MM. CRISTOL, Professeur, <i>Président</i> .	{	<i>Assesseurs.</i>
		PUECH, Professeur.		
		SERRE, Agrégé.		
		BENEZECH, Chargé d'agr.		

MONTPELLIER
IMPRIMERIE J. RAMADE ET FILS
36, Cité Industrielle, 36

1947



**Rôle de l'eau libre
et de l'eau "liée" du sang
dans la pathogénie des œdèmes**

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE CHIMIE BIOLOGIQUE
ET MEDICALE
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE MONTPELLIER
(Professeur P. CRISTOL)

**Rôle de l'eau libre
et de l'eau "liée" du sang
dans la pathogénie des œdèmes**

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 1^{er} juillet 1947

PAR

Marc PAGES

DIPLOME DE MEDECINE INDUSTRIELLE ET DU TRAVAIL

Né le 14 juillet 1921

à Montpellier

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

<i>Examineurs de la thèse</i>	{	MM. CRISTOL, Professeur, <i>Président</i> .	{	<i>Assesseurs.</i>
		PUECH, Professeur.		
		SERRE, Agrégé.		
		BENEZECH, Chargé d'agr.		

—
MONTPELLIER
IMPRIMERIE J. RAMADE ET FILS
36, Cité Industrielle, 36

—
1947

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires ;

M.M.

Anatomie.....	J. DELMAS.
Histologie.....	TURCHINI.
Physiologie.....	HEDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie.....	CRISTOL.
Physique médicale.....	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale....	BAUMEL.
Microbiologie.....	CARRÈRE
Histoire naturelle médicale et parasitologie.....	HARANT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	PAGÈS.
Thérapeutique et matière médicale.....	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	PUECH.
Hygiène.....	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale.....	VIDAL.
Technique opératoire et chirurgie expérimentale.....	ROUX.
Pathologie et propédeutique chirurgicale.....	MOURGUE-MOLINES.
Pathologie médicale et clinique propédeutique.....	BOULET.
Clinique médicale.....	L. RIMBAUD.
—	GIRAUD, <i>doyen</i> .
Clinique chirurgicale.....	MASSABUAU.
—	LAPEYRE.
Clinique obstétricale.....	CADERAS DE KERLEAU
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....	EUZIÈRE, <i>doyen hon.</i>
Clinique des maladies des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge...	BOUDET.
Clinique de dermato-syphiligraphie.....	MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	TRUC.
Clinique gynécologique.....	AIMES.
Clinique ophtalmologique.....	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale.....	TERRACOL.

Chargés de cours :

Anatomie.....	LAUX.
Histologie.....	GRANÉL.
Radiologie.....	LAMARQUE.

Professeurs honoraires

M.M. BERTIN-SANS, CABANNES, GALAVIELLE, VIRES,
VILLARD, GRYNFELT, RICHE.

Chargés d'enseignements complémentaires

M.M.		M.M.	
Chimie.....	BENEZECH, <i>ch. f. agr.</i>	Clin. des mal. cont.	JANBON, <i>professeur</i> .
Physiologie.....	LOUBATIERES, <i>agr.</i>	Clin. de la tuberc..	VIDAL, <i>professeur</i> .
Pharmacologie.....	HARANT, <i>professeur</i> .	Pathologie chir....	TRUC, <i>professeur</i> .
Pharmacol. et thér.	CHAPTAL, <i>agr.</i>	— —	LAPEYRIE, <i>agrégé</i> .
Médecine expérim.	BERT, <i>agrégé</i> .	— —	JOYEUX, <i>agrégé</i> .
Pathologie médicale	BOUCOMONT, <i>agr.</i>	Chirurgie expérim..	COURTY, <i>ch. f. agr.</i>
— —	BERT, <i>agrégé</i> .	Obstétrique.....	CADERAS
— —	SERRE, <i>agrégé</i> .	— —	DE KERLEAU, <i>prof.</i>
Path. neurologique..	LAFON, <i>agrégé</i> .	Manœuv. obstétric.	COLL de CARRERA,
— respiratoire..	BALMES, <i>agrégé</i> .	— —	<i>agrégé libre.</i>
Propédeutique méd.	P. RIMBAUD, <i>agr.</i>	Stomatologie.....	HOUPERT, <i>d. en méd.</i>

Agrégés en exercice

M.M.		M.M.	
Médecine.....	P. RIMBAUD.	Neuro-psychiatrie..	LAFON.
—	BOUCOMONT.	Physiologie.....	LOUBATIERES,
—	BERT.	Chimie.....	BENEZECH, <i>ch. f. onc.</i>
—	SERRE.	Chirurgie.....	LAPEYRIE.
—	CHAPTAL.	—	JOYEUX.
—	BALMES	—	COURTY, <i>ch. f. onc.</i>



A LA MEMOIRE DU DOCTEUR PAUL RIEUSSET

A MA FEMME

A MON FILS

A MON PERE ET A MA MERE

A TOUS CEUX QUE J'AIME

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CRISTOL

Professeur de Chimie Biologique

à la Faculté de Médecine

Hommage respectueusement reconnaissant.

A MON JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PUECH

Professeur d'Hydrologie thérapeutique et Climatologie

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ SERRE

MONSIEUR LE DOCTEUR BENEZECH

Chargé des fonctions d'agrégé de Chimie Biologique

Respectueux hommage.

AVANT-PROPOS

Ces quelques pages groupent les résultats d'un an de recherches expérimentales qui nous ont permis de nous familiariser avec les techniques de la biochimie.

Nous sommes particulièrement reconnaissant à M. le Professeur CRISTOL d'avoir bien voulu nous accueillir dans son laboratoire et nous permettre à son contact d'élargir notre culture médicale.

Nous remercions également M. le Professeur PUECH et M. le Professeur agrégé SERRE d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail.

Nous ne voulons pas oublier le Docteur BÉNÉZECH, chargé d'agrégation, et le Docteur PASSOUANT, chef de clinique à la Faculté de Médecine' qui nous ont aidé dans notre tâche.

INTRODUCTION

L'histoire des œdèmes paraît se confondre avec celle de la médecine ; apparente ou discrète, cette manifestation morbide qui ressort au simple examen clinique direct a toujours frappé les auteurs qui, au cours des siècles, ont essayé d'en donner une description exacte et une explication rationnelle.

HIPPOCRATE, le premier, en parle comme « de tumeurs caractérisées par un gonflement des revêtements cutanés » d'où le nom d'œdème.

Plus tard, en 1641, Guy de CHAULIAC [1] signale que « ce nom général est resté en propre à cette tumeur froide qui est molle, lâche, sans douleur, cédant à la compression des doigts, laquelle est engendrée d'un sang cru et pituiteux ». On n'est guère plus avancé en 1824 avec PORTAL [2] qui donne des œdèmes la définition suivante : « On donne le nom d'œdèmes aux intumescences aqueuses de la peau qui sont pâles, sans douleur, et qui conservent plus ou moins l'impression des doigts avec lesquels on les aurait comprimées ; l'œdème peut exister dans toutes les parties du corps, tant externes qu'internes, à la tête, au tronc et aux extrémités ou seulement aux mains et aux bras... ».

Il faut attendre l'avènement de la médecine expérimentale qui, avec les apports précieux de la chimie, de l'anatomie pathologique et de la physiologie, permet d'entrevoir le mécanisme intime de ce phénomène. L'anatomie pathologique le décrit comme un épanchement de sérosité issu du sang et distinct de la lymphe, et qui occupe le tissu cellulaire sous-cutané et, d'une façon plus générale, le système lacunaire. La chimie biologique s'attache à préciser la composition de ce liquide, et à en doser les constituants. Après avoir étudié ses caractères organiques, les efforts des chercheurs se sont orientés vers l'explication de son mécanisme. Les théories pathogéniques qui s'efforcent de rendre compte de la production des œdèmes sont aussi diverses qu'imprécises. Cela nous semble résulter de l'extrême variété des syndromes s'accompagnant d'œdème, d'où dans chaque cas des mécanismes propres.

Nous nous sommes efforcé, au cours de ce travail, qui n'a pas la prétention de préciser d'une manière définitive les différentes pathogénies des œdèmes, d'apporter une contribution d'un point de vue particulier, celui des états de l'eau dans l'organisme. L'exposé de nos recherches sera présenté de la façon suivante :

- 1° Essai de classification rationnelle des œdèmes ;
- 2° Les états de l'eau dans l'organisme ;
- 3° Les états de l'eau dans les œdèmes néphrosiques ;
- 4° Les états de l'eau dans divers syndromes œdémateux.

Nos recherches nous ont amené en particulier à prendre en considération l'eau dite liée aux protéides de l'organisme. Nous pensons que la comparaison des proportions respectives de cette eau liée et de l'eau libre dans les tissus est susceptible, non seulement d'éclairer la pathogénie des œdèmes, mais encore de préciser leur pronostic et, peut-être, de permettre de tirer des conclusions thérapeutiques.

CHAPITRE PREMIER

ESSAI DE CLASSIFICATION RATIONNELLE DES ŒDEMES

Les constatations anatomo-pathologiques conduisent à admettre d'une manière très générale que l'œdème est une accumulation d'eau dans le système lacunaire individualisé par ACHARD [3], cette eau provenant de la transsudation du sang. Depuis de nombreuses années, on s'est efforcé de déterminer l'étiologie des œdèmes, c'est-à-dire les causes de cette transsudation ; peu à peu, à la lumière des travaux de laboratoire, l'explication de leur pathogénie s'éclairait, en même temps que s'avéraient multiples leurs mécanismes.

En effet, les travaux de WIDAL et JAVAL [4] ont ouvert de larges horizons sur les œdèmes du mal de Bright en mettant en lumière dans leur pathogénie le rôle du chlorure de sodium. Par l'administration de sel chez ces malades, il est possible de déterminer une poussée œdémateuse qui disparaît par l'institution d'un régime déchloruré et, comme l'a montré PASTEUR VALLERY-RADOT [5], la courbe de la diurèse suit fidèlement, quoique avec un certain retard, les variations du régime. D'une manière plus précise, on peut facilement observer, du moins dans les cas purs et pour ainsi dire schématiques, que la rétention de neuf grammes de chlorure de

sodium entraîne celle d'un litre d'eau ; d'où la notion capitale que l'accumulation d'eau dans les tissus ne serait pas autre chose qu'une réaction de l'organisme tendant à maintenir l'isotonie du milieu intérieur ; celle-ci serait troublée par un excès de chlorure de sodium ne pouvant pas s'éliminer par suite de la déficience rénale. Il y a d'ailleurs lieu de remarquer que certains auteurs admettent avec ACHARD [6] que la rétention d'eau serait secondaire à la non élimination de substances toxiques telles que l'urée, le résultat étant une dilution de ces substances, donc une diminution de toxicité. L'augmentation de l'eau dans l'organisme entraîne alors de l'hypotonie, d'où une rétention secondaire de chlorure de sodium pour assurer le retour à l'isotonie.

Quoi qu'il en soit, une notion apparaît fondamentale : relation entre le taux du sel dans l'organisme et l'eau nécessaire à sa concentration isotonique.

Notons enfin que, d'après les travaux de l'école strasbourgeoise de L. BLUM [7], le rôle prépondérant dans la rétention de l'eau serait dû, non pas à la molécule de chlorure de sodium, mais à l'ion sodium fortement hydropigène. L'expérience montre en effet que d'autres sels de sodium (tels le bicarbonate employé chez les diabétiques) réalisent des œdèmes tandis que certains chlorures tels que le chlorure de potassium et le chlorure de calcium, sont relativement peu hydropigènes ; il semble d'ailleurs vraisemblable que dans l'œdème chloruré l'association de l'ion chlore à l'ion sodium exalte le pouvoir hydropigène de ce dernier.

De tels œdèmes, dont le mécanisme s'explique par de pures considérations osmotiques, peuvent être appelés *œdèmes physico-chimiques*.

Quelle que soit l'importance du chlorure de sodium dans certains œdèmes, il ne peut toujours être mis en cause pour

les expliquer. On sait en effet que l'œdème observé dans la période asystolique de l'insuffisance cardiaque semble être un phénomène principalement mécanique. L'insuffisance de la contraction du myocarde entraînerait un ralentissement dans la circulation de retour, conditionnant une stase dans les territoires capillaires de la grande circulation, d'où augmentation de la pression mécanique intra-capillaire, et par suite transsudation du plasma sanguin à travers la paroi des capillaires.

On peut d'ailleurs confirmer l'exactitude du mécanisme par l'heureux résultat de la thérapeutique cardio-tonique sur la régression de ces œdèmes. On peut donc, du moins schématiquement, poser pour les œdèmes un second mécanisme pathogénique, fondé essentiellement sur des considérations de mécanique circulatoire.

Les circonstances nées de la guerre ont attiré l'attention des cliniciens sur des syndromes œdémateux d'interprétation souvent difficile, caractérisées essentiellement, outre l'œdème par de l'albuminurie [8], des manifestations cardiaques [8], d'ailleurs inconstantes, mais surtout par des modifications humorales particulièrement nettes, précédant parfois l'apparition de signes cliniques [9].

C'est ainsi que les sujets en état de carence alimentaire (essentiellement carences azotées [10]) présentent grossièrement les modifications humorales suivantes :

a) Hyperlipémie, et surtout hypercholestérolémie (on connaît les propriétés hydrophiles du cholestérol) avec élévation du rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{acide gras}}$;

b) Hypoprotidémie totale portant surtout sur la sérum-albumine [11], ce qui entraîne une inversion du rapport

sérine

globuline

Ces œdèmes qu'il est parfois difficile de séparer de la maladie d'Epstein [12], cèdent en général à une thérapeutique caractérisée par le repos, l'association d'un régime hypercarné et d'extrait thyroïdien [13] ; la disparition du syndrome œdémateux va de pair avec le rétablissement d'une formule humorale normale. Quel que soit le rôle du facteur endocrinien dans l'étiologie de ces affections, il semble que leur pathogénie puisse, au moins en partie, être rattachée à l'inversion du rapport des protéides sériques, ainsi qu'à l'augmentation du coefficient lipocylique (cholestérol/acide gras). Pour ces raisons, nous nous proposons de ranger ces syndromes dans le cadre des œdèmes dits *chimiques*.

Il résulte de ces considérations qu'il est possible d'isoler de l'ensemble des maladies accompagnées d'œdèmes des formes *pures*, nous entendons par là des formes dans lesquelles l'œdème peut être expliqué par un mécanisme relativement précis. La réalité est malheureusement plus complexe et on se trouve rarement en clinique en présence de formes aussi schématiques, la plupart des œdèmes reconnaissant des causes multiples.

On sait combien sont fréquentes chez les cardiaques les manifestations inflammatoires rénales déterminant d'une manière plus ou moins complète l'apparition du mal de Bright [14]. Il s'agit alors d'une association de facteurs mécaniques (insuffisance cardiaque) et physico-chimiques (imperméabilité rénale au chlorure de sodium). Une preuve relativement nette de l'existence de ce double mécanisme est fournie par le choix de la thérapeutique : association de tonocardiaques [13] et de diurétiques, ainsi que le remplacement

dans le régime du chlorure de sodium par un sel moins hydratant.

L'évolution de nos connaissances sur la néphrose lipéidique nous a montré que l'atteinte inflammatoire du parenchyme rénal est souvent l'aboutissement normal de la dégénérescence initiale. On sait en effet qu'il n'est pas rare de constater soit des poussées aiguës de néphrite [15, 16, 17], soit son installation définitive. Il s'agit alors d'une association de facteurs chimiques (bouleversement de la formule humorale) et physico-chimiques (imperméabilité rénale aux électrolytes).

Les faits sont encore plus complexes si l'on veut essayer d'expliquer les œdèmes survenant au cours des syndromes hépatiques (cirrhotiques, hépato-rénaux [18]). Il semble bien dans ces cas qu'on doive faire appel à des facteurs mécaniques (insuffisance cardiaque) physico-chimiques (insuffisance rénale) et surtout chimiques (perturbations métaboliques) portant effectivement sur la synthèse des protéides plasmatiques, perturbations déterminant des modifications qualitatives et quantitatives de ces protéides.

On voit que le problème se complique singulièrement par l'existence de ces formes associées. Il faut d'ailleurs souligner à nouveau que ce n'est qu'exceptionnellement que se rencontrent des œdèmes schématiques que nous avons décrit tout d'abord. On doit, néanmoins, dans un but de clarté, s'efforcer de rattacher les syndromes œdémateux à des formes simples ou de dissocier les formes complexes et de les ramener aux cas schématiques, même lorsque le mécanisme pathogénique ne s'impose pas d'emblée. C'est ainsi que l'on peut notamment rattacher l'œdème des grands diabétiques acidotiques traités au bicarbonate de soude au rôle hydratant de l'ion-sodium [19], c'est-à-dire à un facteur phy-

sico-chimique. Les manifestations œdémateuses que l'on voit apparaître chez les cachectiques s'expliquent en partie par la diminution des protéïdes sanguins portant surtout sur la sérum-albumine. On doit les rapprocher des œdèmes de carence dont elles ne sont qu'un cas particulier de mécanisme pathogénique identique.

L'œdème de Quincke, d'origine essentiellement vaso-motrice, mais consécutif à des modifications de calibre des vaisseaux, peut-être indirectement considéré comme un œdème mécanique quoi qu'il ne s'agisse pas de stase comme dans l'œdème cardiaque, mais de transsudation à travers un endothélium aux mailles démesurément agrandies.

On peut ranger à part les œdèmes d'origine plus particulièrement endocrinienne (anasarque myxœdémateuse [20]) que l'on peut rattacher soit uniquement aux modifications chimiques, soit à l'hypothyroïdie et à une atteinte rénale. Dans le premier cas, quoique le mécanisme en soit obscur, on peut encore parler d'œdème chimique ; dans le second cas, il s'agit encore d'association de causes chimiques et physico-chimiques.

Il résulte de ce bref aperçu qu'il est impossible de donner des œdèmes une explication unique. Il est, de plus, difficile de donner de chaque syndrome observé une explication rationnelle simple. Néanmoins, nous nous proposons d'établir les distinctions schématiques suivantes :

1°. - *Œdèmes dits pûrs*, explicables par un seul mécanisme pathogénique bien déterminé. Nous les diviserons en :

a) *Œdèmes mécaniques* (dont l'explication repose sur l'hydro-dynamique sanguine) ;

b) *Œdèmes physico-chimiques*, explicables par la nécessité du maintien de l'isotonie du milieu intérieur ;

c) *Œdèmes chimiques* : il s'agit là des formes les plus com-

plexes dues aux bouleversements polymorphes de la formule humorale (les protéïdes, les lipides et surtout leurs proportions respectives, jouent dans ce cas un rôle prépondérant).

2°. - *Œdèmes dits mixtes* : nous entendons par là les syndromes caractérisés par l'association de deux ou plusieurs des formes schématiques que nous venons d'indiquer.

Nous nous proposons de montrer, dans les chapitres qui suivent, comment l'étude des états de l'eau dans l'organisme nous a permis d'apporter un peu de clarté dans la distinction de ces formes pures et de ces formes mixtes.

Il était d'ailleurs logique de penser que le nœud du problème pathogénique des œdèmes réside dans la nature même de la substance qui le cause, c'est-à-dire l'étude de l'eau. Cette étude s'avère d'ailleurs fort complexe aujourd'hui, par suite de la structure colloïdale de la plupart des composés bio-chimiques, retentissant sur les états de l'eau dans les tissus, c'est-à-dire essentiellement sur la nature des relations entre l'eau et les molécules protéïques. Nous discutons dans le chapitre suivant les formes de l'eau dans l'organisme, les preuves de l'existence de plusieurs états de l'eau, ainsi que les moyens pratiques de les mesurer.

Notons encore, en terminant, que nous ne nous dissimulons pas la valeur artificielle de la classification proposée aussi bien ne la considérons-nous que comme un schéma susceptible peut-être de faciliter l'interprétation des faits.

CHAPITRE II

LES ETATS DE L'EAU DANS L'ORGANISME

L'étude du métabolisme de l'eau doit être directement rattachée aux états sous lesquels elle apparaît dans l'organisme. Les travaux de MAYER et SCHAEFFER [21] avaient, en effet, montré que l'eau peut exister :

1°. - Sous forme d'eau de constitution de certaines molécules ;

2°. - Sous forme d'eau intermoléculaire ou intermicellaire.

Seule, cette eau intermoléculaire serait osmotiquement utilisable, c'est-à-dire libre. En fait, on doit considérer actuellement que la cellule est un système colloïdal comprenant :

1°. - *Une ou plusieurs phases dispersées* représentées par des molécules chimiques non hydrosolubles auxquelles est éventuellement lié un certain volume d'eau rendu, de ce fait, inutilisable osmotiquement ;

2°. - *Une phase dispersante aqueuse*, contenant en solution des cristaalloïdes, c'est-à-dire des électrolytes, cette eau de dissolution représente l'eau libre.

On peut, pour l'étude des mouvements de l'eau, considérer les globules sanguins comme représentant les cellules et le plasma, le liquide interstitiel, d'où les échanges d'eau peuvent, en première approximation, être ramenés à l'étude des échanges globulo-plasmatiques.

Il résulte des considérations précédentes que, seules, les variations de l'eau libre globulaire peuvent retentir sur l'hydrémie plasmatique, d'où la nécessité de pouvoir mesurer avec précision le volume d'eau libre.

MESURE DE L'EAU LIBRE DES HEMATIES

Nous indiquons ci-dessous le principe de la méthode physico-chimique mise au point récemment par CRISTOL et BENEZECH [22] qui nous a permis d'évaluer l'eau libre des hématies avec une bonne précision.

Soit :

V , le volume globulaire total contenu dans 1.000 cm³ de sang ; a , le volume de l'ensemble des phases dispersées contenues dans le même volume de sang ; l , le volume d'eau libre que l'on se propose d'évaluer, on pose par définition :

$$l = V - a$$

Cette relation définit physico-chimiquement l'eau libre. Désignons par :

pG la pression osmotique intra-globulaire dans la phase dispersante de volume l ;

n , le nombre de particules-grammes osmotiquement actives dissoutes dans ce volume ;

l'application de la loi de Van T'Hoff permet d'écrire :

$$pG. l = n. R. T$$

R étant la constante thermo-dynamique des gaz parfaits ;
 T étant la température absolue.

On peut, par suite, calculer l si l'on connaît n et pG .

La mesure de n est facile. Il suffit de connaître la conductibilité électrique de la purée globulaire, mais cette détermination ne peut être effectuée directement, par suite de l'extrême viscosité des globules. On tourne la difficulté en déter-

minant n par extrapolation de la droite représentant les variations de la conductibilité d'un hémolysat globulaire en fonction de la concentration.

La pression osmotique intra-globulaire, pG , est très difficile à mesurer exactement. Il est, par contre, facile de mesurer avec une grande précision par cryoscopie la pression osmotique plasmatique, pP qui lui est sensiblement égale en solution isotonique. Le calcul de l est alors immédiat par la formule :

$$l = \frac{n. R. T.}{pP}$$

On peut, par ce procédé, arriver aux résultats numériques suivants :

1°. - Il y a dans les hématies un certain volume d'eau non osmotiquement utilisable, « liée » aux protéïdes globulaires ; ce volume est représenté par la différence entre l'eau totale des hématies, t , mesurée par dessiccation complète des globules et l'eau libre calculée par la formule précédente.

D'où : eau liée = $t - l$.

Ce volume représente environ 15 % du volume globulaire total et 22 à 25 % du volume normal d'eau totale des globules, ce qui revient à dire que, pour 1.000 cm³ de globules, nous avons pratiquement 650 cm³ d'eau totale, répartis en 150 cm³ d'eau liée et 500 cm³ d'eau libre.

2°. - L'eau liée, seule, reste constante au cours des échanges osmotiques susceptibles de modifier la répartition globulo-plasmatique de l'eau, elle fait intégralement partie de la phase dispersée des hématies qui, elle aussi, reste constante.

D'un point de vue plus général, l'existence de l'eau libre entraîne d'importantes conséquences dans l'établissement

des équilibres globulo-plasmatiques. Il devient, en effet, évident que le rapport :

$$R' = \frac{\text{chlore par litre de globules}}{\text{chlore par litre de plasma}}$$

est, en fait, beaucoup moins significatif que le rapport

$$R' = \frac{\text{chlore par litre d'eau libre des globules}}{\text{chlore par litre d'eau libre de plasma}}$$

(étant entendu que la presque totalité du plasma est formée d'eau libre). Cette seconde expression, seule, compare deux grandeurs de même nature, alors que le rapport R compare le taux du chlore dans un volume de plasma tout entier utilisable pour sa dissolution au taux du chlore dans un volume de globules dont seulement une partie sert à sa dissolution.

Soit :

CIG , le taux de chlore par litre de globules ;

CIP , le taux de chlore par litre de plasma ;

CIG est, en fait, dissous non pas dans un litre de globules, mais dans l'eau libre d'un litre de globules (soit L ce volume d'eau libre), il en résulte que 1.000 cm³ d'eau libre de globules contiendront un poids de chlore représenté par l'expression :

$$\frac{CIG. 1000}{L}$$

qui représente le numérateur du rapport R' . Ce rapport devient donc égal à :

$$R' = \frac{\frac{CIG. 1000}{L}}{CIP} = \frac{CIG}{CIP} \cdot \frac{1000}{L}$$

De nombreuses déterminations d'eau libre montrent que le rapport R' est pratiquement toujours voisin de l'unité, d'où l'égalité :

$$1 = \frac{CIG}{CIP} \cdot \frac{1000}{L} \text{ et, par suite, } R = \frac{CIG}{CIP} = \frac{L}{1000}$$

Cette dernière expression particulièrement simple donne la véritable signification du rapport globulo-plasmatique du chlore qui, en fait, indique la proportion d'eau libre contenue dans les hématies. Ces résultats nous ont permis de déterminer très facilement l'eau libre des globules rouges par dosage chimique du chlore globulaire et plasmatique.

Remarquons immédiatement que sa détermination doit être effectuée sur du sang recueilli en l'absence complète d'anticoagulant ; les expériences de CRISTOL et BENEZECH [23, 24, 25] ont, en effet, montré les importantes variations de ce rapport consécutives à l'addition au sang d'anticoagulants minéraux tels que l'oxalate de potassium même à faibles doses. Il est donc nécessaire de doser le rapport globulo-plasmatique sur du sang défibriné ; ce procédé permet d'obtenir des résultats constants et d'éviter les erreurs dues aux échanges osmotiques entre globules et plasma, erreurs inévitables après l'addition au sang d'une substance étrangère.

Il importe de remarquer que l'eau libre ainsi mesurée est véritablement et par définition l'eau osmotiquement utilisable ; il existe, en effet, de nombreuses divergences d'opinion non seulement sur la quantité d'eau libre des hématies et plus généralement des cellules, mais même sur le principe même de l'existence de cette eau libre. Nous pensons que ces divergences tiennent au manque de précision de la définition donnée à l'eau libre, ainsi qu'à la diversité des méthodes employées pour son évaluation.

La notion d'eau libre et d'eau liée a été d'ailleurs mise en lumière dans une importante monographie publiée par GORTNER [26] in « Annual review of biochemistry » en 1934 sur l'eau dans les tissus vivants. L'auteur souligne notamment que : « dans ces dernières années, l'attention des biologistes, des physiologistes et des biochimistes a été attirée de plus en plus par l'étude des problèmes se rapportant à l'état de l'eau dans les différentes structures vivantes » et, ajoute-t-il « il devient évident que l'eau dans les tissus vivants, et même dans les systèmes colloïdaux inanimés, n'existe pas complètement comme *eau libre* (Free water) telle que nous la connaissons et la manipulons, mais que dans les édifices organiques, une plus ou moins grande partie de l'eau est *liée* (intimateley bound).

Dès 1922, NEWTON et GORTNER [27] considéraient cette eau liée comme une eau incapable d'agir comme solvant ; à la même époque RUBNERR [28] la définit comme une eau qui ne gèle pas quand le système est amené à -20° ; d'après THOENES [29] et ROBINSON [30], cette définition permet la mesure de l'eau liée, et ces auteurs mentionnent que d'une façon générale un gramme de substance sèche, gélatine ou tissu, fixe un à deux grammes d'eau. THOENES dans son mémoire désigne cette eau sous le vocable de « gebundenes wasser ».

HILL [31], utilisant la méthode des tensions de vapeurs, conclut de ses expériences que l'eau liée, si tant est qu'elle existe, ne représente pas plus de 20 p. 100 de l'eau totale, résultat obtenu par MARGARIA [32] et GROLLMANN [33] ; par contre, BRIGGS [34], qui a fait une étude critique de la méthode des tensions de vapeurs, considère que l'eau liée n'est pas négligeable, il signale entre autres résultats qu'au point iso-électrique, un gramme de caséine à l'état sec fixerait à 0,5 grammes d'eau.

KREVISKY [35], GOUGH [36], SCHIODT [37] ont, par l'emploi de solutions hypotoniques et hypertoniques, établi l'existence d'eau libre et d'eau liée dans le protoplasma cellulaire.

Plus récemment, FAURÉ-FREMIET [38], constatant une grande résistance à la déshydratation de l'œuf de *Sabellaria* conclut que le quart de l'eau totale paraît liée.

Dans le même sens, BIALASZWICZ [39], étudiant la répartition des électrolytes dans le protoplasma des cellules ovulaires, estime que le volume du solvant peut être différent du volume d'eau totale.

Enfin, nous devons mentionner que depuis 1934 NICLOUX [40, 41, 42] a poursuivi un ensemble de recherches qui l'ont amené à conclure que la diffusion de l'alcool éthylique dans un organisme vivant est sous la dépendance étroite, sinon unique, de l'eau qu'il contient ; cet auteur distingue dans les cellules une variété d'eau imperméable pour l'alcool éthylique, qui apparaît ainsi comme une *eau fixée* qui ne dissout pas l'alcool, ni vraisemblablement aucune autre substance soluble ; étendant ses expériences aux substances chimiques, en l'espèce la gélatine, NICLOUX [43] a montré qu'il existe une eau liée à la molécule protéique elle-même, pour laquelle il ne saurait être question ni de membrane ni de paroi cellulaire.

Quant au cas particulier des hématies, il semble bien résulter des travaux de EGE [44], SCHIODT [37], KREVISKY [35], GOUGH [36], NETTER [45], RASZEJA et SLAWINSKY (46), que la totalité de l'eau contenue dans les hématies n'est pas libre ; c'est-à-dire d'une manière plus précise n'est pas osmotiquement utilisable ou osmotiquement transférable.

Ce bref aperçu bibliographique montre que malgré certaines divergences l'accord semble se faire sur l'existence d'eau liée dans les cellules. Il nous a donc semblé que l'étude des

œdèmes pouvait être envisagée sous l'angle de leurs relations avec les proportions respectives des différentes formes d'eau.

Pour exprimer la quantité d'eau liée par rapport à l'eau totale, nous avons déterminé le rapport :

$$\frac{\text{eau liée} \times 100}{\text{eau totale}}$$

L'élévation de ce rapport dont la valeur normale se situe autour de 23, signifie soit une augmentation de l'eau liée, soit une diminution de l'eau totale. Dans le premier cas, on peut penser à une modification de l'architecture protéide retenant sur sa possibilité de fixer de l'eau (hydrophilie augmentée). Dans le second cas, on peut admettre que la diminution de l'eau totale est due à une diminution de l'eau circulante, signifiant donc une migration d'eau des cellules vers le liquide qui les baigne. Inversement, une diminution de ce rapport peut signifier soit une diminution de l'eau liée, soit une augmentation de l'eau totale. Nous avons, d'autre part, envisagé l'expression :

« eau liée par gramme de protéide »

qui nous renseigne directement sur le pouvoir de fixation d'eau de la molécule protéique. Nous aurons l'occasion de montrer que la confrontation de ces deux expressions nous a fourni d'utiles renseignements.

Nous indiquons dans le tableau I quelques résultats de dosages d'eau libre et d'eau liée, effectués sur des sangs normaux.



Tableau 1

	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	EAU LIBRE × 100 EAU TOTALE	EAU LIÉE G. DE PROTEIDE
Sang n° 1	648,2	508,4	139,8	21,6	0,40
— n° 2	654,5	510,2	144,3	22,7	0,42
— n° 3	652,8	520,4	132,4	20,3	0,38
— n° 4	655,7	502,5	153,2	23,4	0,45
— n° 5	643,2	501,4	141,8	22,0	0,43
— n° 6	645,7	494,7	151,0	23,4	0,46
— n° 7	652,3	492,8	159,5	24,4	0,47
Moyenne.	650,3	504,3	146,0	22,5	0,43

Les résultats d'eau totale, d'eau libre et d'eau liée
sont exprimés en grammes par litre de globules.

CHAPITRE III

LES ETATS DE L'EAU DANS LES ŒDEMES NEPHROSIQUES

I. — L'ŒDEME DE LA NEPHROSE LIPOIDIQUE.

La néphrose lipoidique est souvent accompagnée d'hypothyroïdie ; l'observation qui suit est particulière par la richesse des signes endocriniens et surtout par l'irréductibilité de l'œdème, bien que le traitement thyroïdien ait été poursuivi pendant longtemps, et à des doses importantes. L'étude de l'eau libre et de l'eau liée nous a donné certaines indications que nous discuterons ultérieurement.

Observation 1. — F... MAX, 17 ans, entre dans le service le 23 septembre 1946 dans un état d'anasarque. Un *volumineux œdème* blanc, mou, prenant le godet, infiltre les membres inférieurs, le scrotum, gagne les lombes et atteint la base du thorax ; le faciès est pâle, bouffi. Il existe de l'ascite. Les plèvres sont libres. Cet état s'associe à un *infantilisme* avec verge petite, testicules atrophiés mais en place, absence de pilosité pubienne et axillaire, voix grêle. Le corps thyroïde n'est pas hypertrophié. Le cœur est régulier, sans anomalie à l'auscultation. La tension artérielle est de Mx 12 Mn 8. Le foie est difficilement appréciable du fait de l'ascite ; la rate n'est pas perceptible. La percussion des muscles de l'éminence thénar révèle une myotonie mécanique ; par ailleurs, l'examen neurologique est normal. Cet ensemble clinique s'est installé en deux phases :

a) Dès l'âge de 12 ans, on a constaté chez cet enfant l'absence de développement intellectuel et génital. Il est devenu indolent, paresseux et a été incapable de suivre sa classe ; mis en apprentissage à l'âge de 16 ans, il n'a pu continuer ;

b) L'œdème n'est apparu qu'en avril 1946 et est resté localisé aux pieds et aux chevilles pendant trois mois. Dès le début, une albuminurie variable entre 1 et 9 grammes a été identifiée ; azotémie, 0.26.

En juillet 1946, on constate d'une part un syndrome adiposogénital et un myxœdème avec noyau isthmique de la glande thyroïdique ; d'autre part, des œdèmes des membres inférieurs avec albuminurie, rapportés à une néphrose lipoidique.

Un traitement thyroïdien associé à un régime déchloruré et hyperazoté est institué. Le nodule thyroïdien disparaît rapidement. Par contre, les œdèmes persistent et même se généralisent vers la mi-août. Devant l'irréductibilité de cet état, malgré la poursuite de l'opothérapie thyroïdienne, le malade est hospitalisé.

Les divers examens pratiqués donnent les résultats suivants (en période de régime déchloruré) :

Urines : albumine, 9 grammes ; urée, 30 grammes ; chlorure, 1 gramme ; cylindres hématiques et hyalins, corpuscules biréfringents.

Sang : urée, 0.45 ; protides totaux, 47 gr. 5 ; sérine, 15 gr. 7 ; globuline, 31 gr. 8 ; rapport sérine / globuline, 0,5 ; chlore globulaire, 1.33 ; chlore plasmatique, 3.39 ; rapport chloré globuloplasmatique, 0.39 ; lipides totaux, 22 grammes ; cholestérol, 4.2.

Il est intéressant de souligner les variations du taux des protéïdes sanguins qui étaient, le 20 août 1946 : protides totaux, 97 ; sérine, 56 gr. 10 ; globuline, 41 gr. 28 ; rapport sérine/globuline, 1.35.

Liquide d'ascite : protides totaux, 3 gr. 80 ; lipides totaux, 2 gr. 60 ; cholestérol, 0 gr. 22 ; chlorures, 6 gr. 37.

Métabolisme basal : 32 %.

Hémogramme : globules rouges, 4.850.000 ; globules blancs, 13.000 (polynucléaires, 72 % ; lymphocytes, 28 %).

Le fond d'œil est normal, l'électrocardiogramme est normal et la radiographie du crâne révèle une selle turcique de très petites dimensions.

Du 24 septembre au 3 octobre 1946, le malade est mis au régime déchloruré, sans autre thérapeutique ; le poids passe de 59 kilos à 61 kilos ; la diurèse oscille entre 500 cm³ et un litre.

Du 3 octobre au 15 novembre, l'opothérapie thyroïdienne est associée. Après un début à 0 gr. 10 on augmente progressivement jusqu'à 0 gr. 80 et, après quelques signes d'intolérance, on poursuit à 0 gr. 60 par jour. Les œdèmes ne sont pas influencés ; le

poids varie entre 61 et 65 kilogs. La diurèse ne s'amorce pas. Le métabolisme basal reste à —32 %. Par contre, la formule humorale est modifiée : *les lipides totaux tombent à 8 grammes* ; le cholestérol à 1 gr. 60 ; *les protéides ne varient pas*.

Du 15 novembre au 5 décembre, le traitement thyroïdien est interrompu après l'apparition de signes d'intolérance : tachycardie, nausées, vomissements. L'essai de divers diurétiques : chlorure de calcium, théobromine, Neptal, n'entraîne aucune modification.

A partir du 5 décembre, le régime déchloruré est abandonné et on donne au malade 10 grammes de chlorure de sodium par jour : les vomissements s'atténuent, le malade se sent mieux, mais la diurèse ne dépasse pas un litre. L'élimination des chlorures dans les urines n'est pas augmentée et reste autour de 1 à 2 grammes ; de plus, de nombreux cylindres granuleux sont identifiés dans le culot de centrifugation.

Le 10 décembre, le malade présente une affection pulmonaire aiguë à marche rapide et est emporté mourant par sa famille le 12 décembre.

En résumé : néphrose lipoidique apparue chez un infantile myxœdémateux et absolument rebelle aux traitements classiques (régime déchloruré et hyperazoté, extrait thyroïdien).

L'intérêt de cette observation peut être analysé de plusieurs points de vue :

1° Du point de vue clinique. L'importance des signes endocriniens s'associe à la netteté des troubles rénaux.

Les manifestations endocriniennes traduites par un infantilisme se sont précisées par l'apparition d'un myx œdème. La puberté ne s'est pas produite ; il en est résulté une absence de développement génital, et une rareté du système pileux. S'il n'existe qu'un léger retard structural, par contre le psychisme est nettement diminué. Sur cet état de fond proche d'un infantilisme de type hypophysaire, est apparu à l'âge de 16 ans un goître myxœdémateux.

Les manifestations rénales ont suivi l'installation des troubles thyroïdiens et paraissent être sous leur dépendance. Elles ont évolué par poussées successives pour aboutir à une phase irréductible. Elles se sont traduites par des œdèmes

volumineux, une albuminurie importante, la présence de corpuscules bi-réfringents dans les urines, enfin une hyperlipémie et une hypoprotidémie, ensemble de faits qui signent la néphrose lipoïdique. L'apparition ultérieure de cylindres hématiques et granuleux signale l'association secondaire d'une néphrite.

Du point de vue biologique, les variations lipido-protidiques méritent une certaine attention :

1° *Dans le sang*, nous avons constaté, à des stades différents de l'affection et sous l'effet des extraits thyroïdiens, des modifications assez précises :

— au début de l'installation de l'œdème, la formule biologique était celle d'un myxœdème : hyperprotidémie 97 grammes ; sérine 56 grammes ; globuline 41 grammes ; rapport sérine/globuline 1,35.

— par la suite, la perturbation lipido-protidique s'est précisée dans le sens de la néphrose : hypoprotidémie 47 g. ; sérine 15 g., globuline 31 g., rapport sérine/globuline 0,50. Les lipides sont par contre restés élevés : lipides totaux 22 g. cholestérol 4 g. 20.

— les extraits thyroïdiens n'ont pas influencé les protides mais ont entraîné une baisse des lipides totaux et du cholestérol ramenés aux taux de 8 g. et 1 g. 60.

2° *Dans le liquide d'ascite*, les protides et les lipides étaient très abaissés : 3 gr. 80 et 2 g. 60, résultats qui écartent la nature myxœdémateuse de l'épanchement, la formule chimique des anasarques hypothyroïdiens étant caractérisée par une forte teneur en protides (MAY, NETTER, TIRET).

Cette néphrose lipoïdique chez un myxœdémateux est donc rebelle au traitement classique et reste dominée par la persistance de l'œdème et la persistance de la baisse des protides. Le facteur rénal paraît peu important chez ce

malade, malgré la légère hyperazotémie et la cylindrurie qui impliquent une complication néphritique, il est par contre remarquable de constater l'abaissement constant du métabolisme de base, l'irréductibilité des œdèmes et la stabilité de l'hypoprotidémie. Il nous a donc paru intéressant, dans ce cas où les protides paraissent avoir un rôle primordial, de déterminer les proportions d'eau libre et d'eau liée. Les résultats ont été les suivants :

Eau totale	695 gr.	par litre de globule ;
Eau liée	245 gr.	— —
Eau libre	450 gr.	— —

$$\text{Rapport } \frac{\text{eau liée}}{\text{eau totale}} = 35,5 \text{ p. } 100$$

Eau liée par gramme de protéides : 0,7.

On voit donc un taux particulièrement élevé de l'eau liée globulaire, entraînant une augmentation considérable du

rapport $\frac{\text{eau liée}}{\text{eau totale}}$. D'autre part, la quantité d'eau liée par

gramme de protéide, exprimant le degré d'hydrophilie des molécules protéiques est, elle aussi, considérablement élevée.

Ces résultats nous permettent de donner une interprétation chez ce malade de l'irréductibilité des œdèmes et du maintien des protides à un taux anormalement bas : il s'agirait d'un bouleversement de la molécule protéique entraînant par un mécanisme comparable à celui de la dénaturation une accumulation vers l'intérieur de la molécule de ses groupements hydrophiles. La molécule protéique se comporterait alors comme une véritable éponge capable de s'incorporer d'une manière définitive de l'eau provenant de la circulation. De même que, pour la dénaturation, il s'agirait

là d'un mécanisme irréversible, expliquant par conséquent la persistance des œdèmes et des troubles protidiques.

II. — L'ŒDÈME DE LA NÉPHROSE CHLORURÉMIQUE

La néphrose lipoïdique et particulièrement la néphrose compliquée de néphrite, est difficile à différencier de la néphrite chlorurémique. Les arguments de diagnostic ne sont pas toujours patents. Aussi la distinction des deux affections peut rester imprécise. L'observation qui suit souligne cette difficulté de diagnostic, apporte un résultat intéressant concernant la déchloruration, et donne certaines indications sur la circulation de l'eau, par l'étude de l'eau libre et de l'eau liée.

Observation 2. — F... AMBROISE, 50 ans, entre dans le service le 9 août 1946 pour œdèmes des membres inférieurs et albuminurie ; cet état a débuté en septembre 1945 et a persisté avec des poussées d'aggravation et de rémission. Le malade a été hospitalisé à l'Hôtel-Dieu d'Arles, en octobre 1945. Divers traitements (régime déchloruré, extrait thyroïdien) ont été sans résultat. Devant cet échec thérapeutique, ce malade est adressé dans le service.

A l'entrée, on constate un œdème blanc, mou, infiltrant les membres inférieurs et le scrotum. L'abdomen est météorisé et le décubitus latéral révèle une légère ascite. Le foie déborde de deux travers de doigt ; la rate est percutable. L'appétit est conservé ; il n'existe ni vomissement, ni diarrhée.

Le cœur est régulier, normal à l'auscultation ; tension artérielle, Mx 20 Mn 6. Système nerveux normal. Le poids du sujet est de 79 kilos.

Urines : volume, 2 litres par 24 heures ; albumine, 4 grammes ; urée, 21 grammes ; chlorures, 4 grammes (régime normal au moment du dosage) ; pas de cylindres ni de corpuscules bi-réfringents.

Sang : urée, 0 gr. 40 ; protides totaux, 40 gr. 2 ; sérine, 31 gr. 8 ; globuline, 8 gr. 4 ; rapport sérine/globuline, 3,8 ; lipides totaux, 43 gr. 3 ; cholestérol, 4 gr. 09.

Métabolisme basal : 33 %.

Fond d'œil et électro-cardiogramme normaux.

Evolution. — 1°. - Du 9 au 12 août 1946, régime normal sans traitement associé : augmentation très rapide des œdèmes. Le poids passe de 79 kilos à 91 kilos. Oligurie (500 cm³ par jour) avec une élimination de chlorures qui ne dépasse pas 3 grammes par 24 heures ;

2°. - Du 13 août au 25 septembre, régime déchloruré : diminution des œdèmes et chute du poids qui, progressivement, atteint en un mois 77 kilos. Augmentation rapide de la diurèse, qui passe de 500 à 2.500 cm³ le 21 août et atteint même 4 litres le 31 août. La quantité de chlorures éliminée dans les 24 heures varie entre 10 et 13 grammes.

Le 16 septembre, le bilan humoral est le suivant :

Urines (par litre) : albumine, 4 grammes ; chlorures, 4 gr. 20 ; urée, 12 grammes. Pas de cylindres.

Sang : urée, 0 gr. 45 ; protides totaux, 38 gr. 6. Sérine, 26 gr. 8 ; globuline, 11 gr. 8 ; rapport sérine/globuline, 2,27 ; cholestérol, 4 grammes.

3°. - Du 26 septembre au 7 octobre, régime déchloruré associé à l'opothérapie thyroïdienne : l'extrait thyroïdien, commencé à 0 gr. 20, est continué à doses progressives jusqu'à 0 gr. 80 par jour. Un léger œdème persiste ; le poids est amené à 74 kilos. L'élimination des chlorures varie entre 6 et 7 grammes par 24 heures.

Le 7 octobre, les dosages donnent les chiffres suivants :

Urines (par litre) : albumine, 6 grammes ; chlorures, 2 gr. 5 ; urée, 10 grammes.

Sang : urée, 0 gr. 50 ; protides totaux, 40 gr. 2 ; sérine, 20 gr. 2 ; globuline, 20 grammes ; rapport sérine/globuline, 1 ; lipides totaux, 16 grammes ; cholestérol, 2 grammes ; chlore globulaire, 2 gr. 62 ; chlore plasmatique, 4 gr. 03 ; rapport chloré globulo-plasmatique, 0,64.

Métabolisme basal : + 5 %.

4°. - Du 7 octobre au 10 novembre, régime normal associé à 0 gr. 80 puis 0 gr. 50 d'extrait thyroïdien : augmentation progressive du poids, qui passe de 74 à 78 kilos, œdème malléolaire. Au début, baisse de la diurèse autour de 1 litre par jour, puis réapparition au bout de cinq jours d'une polyurie de 2 à 3 litres. L'élimination des chlorures est de 15 à 20 grammes par jour.

Le 4 novembre, l'étude du bilan humoral donne les résultats suivants :

Urines (par litre) : albumine, 8 grammes ; chlorures, 7 gr. 50 ; pas de cylindres.

Sang : urée, 0 gr. 50 ; protides totaux, 34 grammes ; sérine, 19 grammes ; globuline, 14 grammes ; rapport sérine/globuline,

1,33 ; lipides totaux, 7 gr. 37 ; cholestérol, 1 gr. 85.

L'épreuve de la phénol-sulfone-phtaléine révèle une élimination faible de 17 %. L'épreuve de concentration donne une densité maxima de 1018. L'épreuve de dilution donne une densité minima de 1010.

Par la suite, le régime déchloruré est repris en association avec 0 gr. 50 d'extrait thyroïdien par la bouche : le poids baisse à 69 kilos. Les œdèmes disparaissent presque complètement.

En ajoutant 20 grammes de sel par jour à la ration alimentaire normale, le poids monte en dix jours à 76 kilos ; les œdèmes mal-léolaires apparaissent. L'élimination des chlorures varie entre 15 et 20 grammes par 24 heures.

En fin décembre, l'azotémie est à 0 gr. 45, des cylindres granuleux sont identifiés dans le culot de centrifugation. Le malade paraît stabilisé avec le régime déchloruré, mais les signes de néphrite, ébauchés au début, se sont stabilisés.

En résumé, ce malade est caractérisé :

1°. - *Au point de vue clinique* : par des œdèmes importants, de l'albuminurie et l'absence de signes cardio-vasculaires ;

2°. - *Au point de vue biologique* : par une azotémie pratiquement normale, la présence de cylindres granuleux, le taux des protides abaissé, avec abaissement correspondant du rapport sé-rine/globuline et l'augmentation du taux des lipides.

Nous avons pu suivre l'évolution de cet œdème sous diverses influences :

- a) Du régime déchloruré seul ;
- b) De l'association régime déchloruré - extrait thyroïdien ;
- c) De l'extrait thyroïdien seul ;
- d) De l'association régime normal - extrait thyroïdien ;
- e) De l'extrait thyroïdien seul.

Nous avons pu tracer le graphique représentant les variations du poids en fonction du temps (graphique I). Nous en tirons les conclusions suivantes :

1° L'œdème est en régression sous l'action du régime déchloruré (le poids passe de 91 à 77 kgs) ;

2° L'œdème est en régression moins marquée sous l'effet du seul extrait thyroïdien (le poids passe de 91 à 79 kgs) ;

3° L'œdème est en régression plus importante avec l'asso-

ciation des deux facteurs précédents (le poids passe de 91 à 75 puis à 69 kgs), d'où la notion de prédominance du rôle du chlorure de sodium correspondant à la mobilisation de ces œdèmes.

D'autre part, le traitement par l'extrait thyroïdien retentit favorablement sur les troubles métaboliques : les lipides reviennent à la normale ; le rapport sérine-globuline redevient normal. Les protides totaux ne subissent qu'une très légère augmentation. Enfin il importe de signaler une augmentation très légère mais progressive de l'azotémie avec apparition plus marquée des cylindres granuleux. Ce malade est donc caractérisé par :

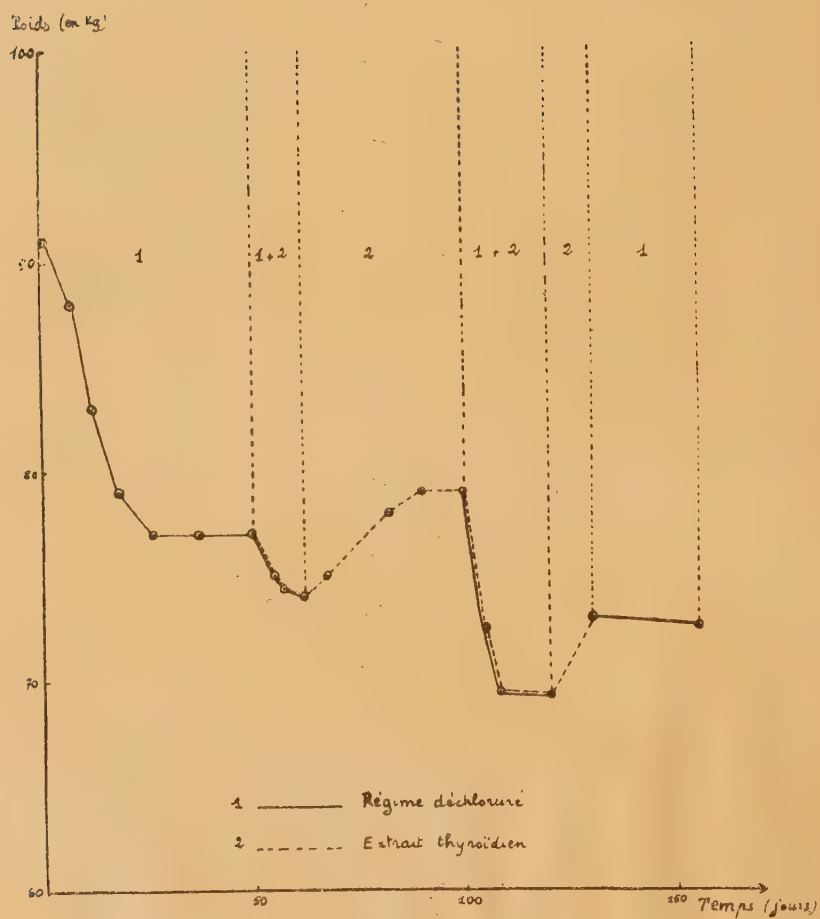
1° Une mobilisation de ces œdèmes, en particulier sous l'influence du régime déchloruré ;

2° Une amélioration des troubles métaboliques (surtout lipidiques) par l'opothérapie thyroïdienne ;

3° L'apparition progressive d'une lésion rénale objectivée par des signes discrets de néphrite.

L'origine de ces œdèmes est difficile à préciser. Doit-on les faire dépendre d'une néphrose lipoïdique, ou les rapporter à une néphrite chlorurémique ?

En faveur de la néphrose lipoïdique, plusieurs faits sont à retenir : l'évolution s'est faite par poussées ; les œdèmes sont volumineux, l'albuminurie importante, le syndrome humoral est assez typique avec chute des protides, augmentation des lipides et du cholestérol. Enfin le métabolisme basal est abaissé. D'autres constatations sont par contre en faveur de la néphrite : la présence de cylindres granuleux et de quelques hématies dans les urines, l'élévation progressive de l'azotémie jusqu'à 0 g. 55, la perturbation des épreuves fonctionnelles rénales, enfin l'action favorable de la déchloruration.



GRAPHIQUE I
Variations du poids en fonction du temps
sous l'influence de divers régimes.

Devant cette double série d'arguments, la conclusion est hésitante, d'autant plus que certains caractères de la néphrose, tel le syndrome humoral, peuvent être observés au cours de la néphrite. Toutefois, l'évolution par poussées successives, la longue durée de la maladie (18 mois), l'apparition tardive de l'azotémie et l'absence de modifications tensionnelles, sont en faveur d'une néphrose primitive compliquée de néphrite.

L'œdème de ce malade, très sensible à la chloruration et à la déchloruration, a réagi moins nettement à l'extrait thyroïdien comme le montre notre graphique qui traduit ces variations ; *une anomalie des échanges chlorés* paraît être à la base de ces oscillations.

Une telle sensibilité au sel serait en faveur d'une néphrite chlorurémique primitive. De plus, l'amélioration de l'élimination chlorée par le régime déchloruré souligne le rôle du rein dans la production de cet œdème.

Ces résultats du régime déchloruré ne paraissent pas suffisants pour affirmer une néphrite chlorurémique que nous avons déjà discutée avec d'autres arguments. L'action du régime sans sel sur les œdèmes néphrosiques a été diversement interprétée. Marcel LABBÉ [47] et ABRAMI ont insisté sur son action favorable. Pour LEMIERRE, la suppression du sel contrarierait la production de l'œdème. A l'encontre de ces opinions, RATHERY [48] a dénié toute action au régime déchloruré. Sans approfondir ces divergences, un fait demeure appuyé sur des observations du type de celle-ci : l'œdème néphrosique peut être dans certains cas sensible au régime sans sel. Ces considérations soulignent la difficulté de diagnostic entre la néphrose lipoidique et la néphrite chlorurémique. De nombreux arguments sont en faveur de la première : œdème volumineux, albuminurie

importante, syndrome humoral avec chute des protides, augmentation des lipides et du cholestérol sanguin, métabolisme de base abaissé ; certaines constatations sont par contre en faveur de la néphrite : légère augmentation de l'azotémie, cylindres granuleux dans les urines.

Les nombreuses analogies entre le bilan humoral et le tableau clinique de la néphrose lipoïdique et de la néphrite chlorurémique rendent le choix particulièrement difficile. Il restait donc en dernière analyse à préciser chez ce malade l'importance relative des deux facteurs hypo-fonctionnement thyroïdien et lésion rénale atteignant électivement l'élimination des chlorures.

Nous avons eu la possibilité d'effectuer des déterminations d'eau libre et d'eau liée :

1° En pleine période d'œdèmes ;

2° Pendant la régression de ces œdèmes.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

1° *En période d'œdèmes* (régime normal) :

Eau totale : 679 g. p. 1.000 ;

Eau liée : 94 g. p. 1.000 ;

Eau libre : 585 g. p. 1.000 ;

Rapport $\frac{\text{eau liée}}{\text{eau totale}}$ p. 100 = 13,8 ;

Eau liée par gramme de protide : 0,24.

2° *Pendant la régression des œdèmes* (régime déchloruré):

Eau totale : 614 gr. p. 1.000 ;

Eau liée : 97 gr. p. 1.000 ;

Eau libre : 517 gr. p. 1.000 ;

Rapport $\frac{\text{eau liée}}{\text{eau totale}}$ p. 100 = 15,8 ;

Eau liée par gramme de protéide : 0,27.

Ces chiffres montrent que la diminution de poids correspond à une diminution de l'eau totale, *portant uniquement sur l'eau libre* (l'eau liée restant constante). Ce résultat est tout à fait en accord avec la conception que nous avons indiquée de l'eau libre qui est essentiellement une eau osmotiquement transférable, c'est-à-dire mobilisable sous l'influence de facteurs osmotiques, et en particulier des électrolytes comme le chlorure de sodium. Les œdèmes dans ce cas ne paraissent pas dus à l'hydrophilie moléculaire ou tissulaire mais au sens propre du terme à une hydrémie, c'est-à-dire à une augmentation de l'eau circulante mobile, d'où la réductibilité de ces œdèmes.

Les deux observations que nous venons de rapporter montrent que si certaines nuances cliniques et biologiques permettent en théorie de séparer la néphrose lipoidique de la néphrite chlorurémique, l'isolement de ces cas reste difficile : la présence d'une cylindrurie et d'une légère azotémie au cours des néphroses de l'adulte, les perturbations lipido-protidiques (hyper-lipémie et hypo-protidémie) qui peuvent accompagner les néphrites, l'abaissement du métabolisme basal parfois associé à ces deux types de néphropathies, sont autant de faits qu'estompent les limites nosographiques de la néphrose lipoidique.

Nous pensons que l'étude des états de l'eau dans le sang peut contribuer à préciser les parts respectives d'un facteur endocrinien généralement *irréversible*, et d'un facteur rénal dû souvent à la rétention de chlorure de sodium, c'est-à-dire à un facteur osmotique par définition *réversible*.

On peut en effet distinguer la néphrose lipoidique pure de la néphrose compliquée de néphrite par la considération du rapport $\frac{\text{eau liée}}{\text{eau totale}}$ et de l'expression « eau liée par gramme de

protéide » qui, toutes choses étant égales par ailleurs, seront d'autant plus élevées que la participation rénale sera plus faible, en remarquant toutefois que cette élévation traduit en même temps la gravité de la néphrose lipoïdique.

Nous avons tenu à exposer avec quelques détails ces deux observations qui nous paraissent schématiques, chacune d'entre elles mettant en lumière l'importance respective de l'eau libre et de l'eau liée.

Nous allons, dans le chapitre suivant, rattacher à ces cas extrêmes un certain nombre de syndromes œdémateux dans lesquels la considération des taux d'eau libre et d'eau liée nous a permis d'établir un mécanisme pathogénique relativement précis.

CHAPITRE IV

LES ETATS DE L'EAU DANS DIVERS SYNDROMES ŒDEMateux

Les deux observations que nous avons analysées dans le chapitre précédent nous ont montré des variations opposées des proportions d'eau libre et d'eau liée. Cette opposition nous a amenés à proposer la distinction en :

1° Œdèmes à eau *fixe, liée*, accumulée dans les tissus ou même dans les molécules de manière irréversible, entraînant leur irréductibilité ;

2° Œdèmes à eau *circulante*, c'est-à-dire essentiellement mobile, d'où leur réductibilité.

A ces deux types schématiques objectivés par l'accroissement du rapport $\frac{\text{eau liée}}{\text{eau totale}}$ ou sa diminution, peuvent être rattachés différents œdèmes plus complexes que nous allons très rapidement exposer.

I. — Œdèmes caractérisés par une augmentation du rapport $\frac{\text{eau liée}}{\text{eau totale}}$

Observation 3. — B... ALPHONSE, 65 ans, présente des signes progressifs d'insuffisance cardiaque, œdèmes des membres inférieurs,

avec crises dyspnéïques paroxystiques nocturnes de plus en plus fréquentes ; on constate à l'examen de l'appareil circulatoire une tachycardie avec assourdissement des bruits du cœur, un souffle d'insuffisance mitrale, un foie débordant très douloureux. Les toni-cardiaques et diurétiques n'ont qu'une très faible action sur les œdèmes.

Examens humoraux :

Eau totale : 650,7 gr. p. 1000

Eau liée : 187,7 »

Eau libre : 463 »

eau liée
Rapport $\frac{\quad}{\text{eau totale}}$. 100 = 28,8

Eau liée par gramme de protéïde = 0,51

Sérum albumine : 44 gr. 2

Sérum globuline : 32 gr. 7

Rapport sérine/globuline : 1,35

Lipides totaux : 10 gr. 40

Observation 4. — Madame R... : Œdème des membres inférieurs datant de trois mois ; extension progressive à l'abdomen avec ascite ; râles pulmonaires de stase, cœur régulier, sourd, tachycardie légère, foie débordant le rebord costal, oligurie, présence d'albumine dans les urines, azotémie normale ; l'état d'anasarque se complète progressivement.

Examens humoraux :

Eau totale : 712 gr. p. 1000

Eau liée : 192 gr. »

Eau libre : 520 gr. »

eau liée
Rapport $\frac{\quad}{\text{eau totale}}$. 100 = 27,0

Eau liée par gramme de protéïde : 0,55

Sérum albumine : 22 gr. 10

Sérum globuline : 20 gr. 40

Rapport sérine/globuline : 0,91

Lipides totaux : 11 gr. 20

Ces deux observations caractérisées l'une et l'autre par une augmentation du rapport $\frac{\text{eau liée}}{\text{eau totale}}$ montrent : la première,

une diminution de l'eau libre, la deuxième, une augmentation de l'eau totale d'où une distinction de ces œdèmes en :

1° Œdèmes par diminution de l'eau libre (obs. 3) ;

2° Œdèmes par augmentation de l'eau totale (obs. 4).

Dans les deux cas d'ailleurs, il y a une augmentation de l'eau liée. On peut admettre pour la première qu'il s'agit d'une conséquence de la stase sanguine entraînant le passage de l'eau libre hors des cellules ; il s'agit en somme de l'hydrémie avec dilution correspondante du plasma. La deuxième observation est à rapprocher de la néphrose lipodique du chapitre précédent (inversion du rapport sérine-globuline, augmentation de la lipémie).

Mais il ne s'agit très vraisemblablement pas d'un cas pur, car l'augmentation du rapport $\frac{\text{eau liée}}{\text{eau totale}}$ est beaucoup moins

nette que dans l'observation n° 1. On peut dire qu'à l'hydrophilie cellulaire entraînant une augmentation de l'eau liée est associée une augmentation relative de l'eau libre traduisant l'intervention possible d'un élément rénal.

II. — Œdèmes caractérisés par une diminution du rapport

$$\frac{\text{eau liée}}{\text{eau totale}}$$

Observation 5. — Dô N..., 42 ans, présente des œdèmes importants de la face, des malléoles, de la glotte, avec oligurie, albuminurie massive, légère hyperazotémie, légère hypertension, tendance à la généralisation des œdèmes ; état général particulièrement touché.

Examens humoraux :

Eau totale : 655 gr. 4 p. 1000

Eau libre : 517 gr. »

Eau liée : 38,4 p. 1000

eau liée	
	5,86
eau totale	

Eau liée par gramme de protéïde : 0,11
Sérum albumine : 33,20
Sérum globuline : 30,5
Rapport sérine/globuline : 1,09
Lipides : 10,80

Il s'agit ici d'une néphrite œdémateuse. Le traitement institué et comprenant : Théobromine (0.90) et Lactose, n'a qu'une action passagère sur la diurèse qui reste subnormale (1.200 cm³).

Observation 6. — G... JEAN, 53 ans. Son histoire est celle d'une pyohémie à staphylocoque, avec pyurie et apparition brutale d'une paralysie d'un, puis des deux membres inférieurs, avec réflexes variables, apparition de troubles trophiques cutanés (escharres) et d'un œdème volumineux des membres inférieurs. L'examen du liquide céphalo-rachidien montre un syndrome humoral de blocage de la circulation du liquide céphalo-rachidien ; il s'agit de spondylite staphylococcique.

Examens humoraux :

Eau totale : 681 gr. p. 1000
Eau libre : 577,3 »¹
Eau liée : 104 »

eau liée	
	15,3
eau totale	

Eau liée par gramme de protéïde : 0,28
Sérum albumine : 38,20
Sérum globuline : 22,40
Rapport sérine/globuline : 1,70
Lipides : 7,20

Observation 7. — K... ABDULLAH, 20 ans, (nous mettons ici une observation de diabète insipide qui, quoi que ne présentant pas d'œdème, nous a paru intéressante à envisager par suite de ses rapports avec le métabolisme de l'eau).

Chez ce malade, apparition de polydyspie (15 litres) avec polyurie correspondante, urines claires, pauvres en chlorures. Amaigrissement marqué, aspect général assez atteint. Les organes génitaux et les caractères sexuels secondaires sont peu développés,

une greffe d'hypophyse de bœuf amène une amélioration nette (750 cm³ d'urines par 24 heures), mais passagère (trois jours). Le régime déchloruré fait passer la diurèse de 15 litres à 10 litres.

Examens humoraux :

	Régime normal	Régime déchloruré
Eau totale :	649,4 p. 1000	674,5 p. 1000
Eau libre :	536 »	640 »
Eau liée :	113,4 »	34,5 »
eau liée		
<u> </u>	17,4 »	5,12 »
eau totale		
Eau liée par gram-		
me de protéïde :	0,30	0,09
Sérum albumine :	32,5	30,80
Sérum globuline :	24,35	21,20
Rapport sérine/glo-		
buline :	1,33	1,45
Lipides :	8,60	7,25

On voit ici que la diminution de la diurèse correspond à une augmentation de l'eau totale globulaire, portant surtout sur l'eau libre, ce qui objective la mobilité de l'eau libre sous les influences osmotiques.

Les observations précédentes sont pratiquement toutes caractérisées par une augmentation de l'eau totale portant sur l'eau libre, ces œdèmes peuvent être considérés comme n'étant pas dus à des modifications profondes de l'architecture cellulaire moléculaire, mais à des troubles d'échange d'eau, ils sont d'ailleurs réductibles.

III. — Œdèmes sans modification appréciable du rapport

$$\frac{\text{eau liée}}{\text{eau totale}}$$

Observation 8. — B., Louis, 52 ans, présente un œdème des membres inférieurs apparu progressivement avec extension à l'abdomen et au thorax. L'examen du cœur montre un bruit de galop, le foie est gros, dur, non douloureux, débordant de cinq travers de doigt. Il y a oligurie sans albuminurie ni hyperazotémie; les différents diurétiques (Scille, Théobromine) amènent une diminution des poussées œdémateuses sans rétrocession complète. Des signes d'asystolie s'installent avec reflux hépato-jugulaire, extension des œdèmes, gros cœur et bruit de galop. Les œdèmes rétro-cèdent avec les diurétiques mercuriels (Neptal, Novurit, Cyanure de mercure).

Examens humoraux :

Eau totale :	703 p. 1000
Eau libre :	522 »
Eau liée :	181 »

Eau liée	
	25,7
Eau totale	

Eau liée par gramme de protéïde :	0,50
Sérum albumine :	35,1
Sérum globuline :	29,2
Rapport sérine/globuline :	1,2
Lipides :	9,80

Ce malade nous montre un œdème réductible (diurétiques mercuriels) donc sous la dépendance de l'eau libre, mais en même temps une hypoprotidémie avec baisse du rapport sérine-globuline, c'est-à-dire des modifications de l'architecture de la molécule protéique, avec augmentation de l'eau liée, les deux facteurs augmentation de l'eau libre et de l'eau

liée entraînent un rapport $\frac{\text{eau liée}}{\text{eau totale}}$ pratiquement normal.

Il s'agit là d'une forme mixte, donc partiellement réductible (cardio-hépto-rénal).

Observation 9. — B... CHARLES, 67 ans, présente une dyspnée d'effort avec œdème des membres inférieurs, du visage, une ascite peu abondante, un foie dur, douloureux, débordant le rebord costal. A l'auscultation de la région précordiale : souffle systolique de la pointe. Traces d'albumine.

Examens humoraux :

Eau totale	788 p. 1000
Eau libre	618 p. 1000
Eau liée	170

Eau liée :

Eau totale	21,57
Eau liée par gramme de protéide	0,74
Sérum albumine	51,6
Sérum globuline	43,6
Rapport sérine - globuline	1,17
Lipides	6,85

Ici également, augmentation de l'eau totale, de l'eau libre et de l'eau liée. Il s'agit encore d'une forme mixte (cardio-hépatique) avec modification des protides sanguins et diminution du rapport sérine-globuline. Le résultat est encore

$$\text{un rapport } \frac{\text{eau liée}}{\text{eau totale}} \text{ voisin de la normale.}$$

Observation 10. — P. GERARD, 5 ans, hospitalisé avec un diagnostic de néphrite albuminurique, œdèmes importants, légère ascite, albuminurie variable avec cylindres et réaction de Meyer positive dans les urines. Le foie est augmenté de volume. Il n'y a pas d'hypertrophie thyroïdienne. On note un dédoublement du deuxième bruit cardiaque.

Examens humoraux :

Eau totale	701,7 p. 1000
Eau libre	540
Eau liée	161,4

Eau liée :

Eau totale	22,5
Eau liée par gramme de protéide	0,43
Sérum albumine	10,5

Sérum globuline	24,5
Rapport sérine - globuline	0,42
Lipides	30,5
Cholestérol	4,30

Les examens humoraux permettent de poser le diagnostic de néphrose lipoïdique, mais la présence de cylindres et hématies dans les urines démontre l'association d'un élément rénal objective également par l'augmentation de l'eau libre : nous avons donc encore, malgré les modifications de l'archi-

ture protéïque, un rapport $\frac{\text{eau liée}}{\text{eau totale}}$ pratiquement normal.

En résumé, un œdème irréductible avec augmentation de l'eau liée objectivée à la fois par le rapport $\frac{\text{eau liée}}{\text{eau totale}}$ et la

quantité d'eau liée par gramme de protéïde doit faire penser à l'hydrophilie de la molécule protéïque sous la dépendance soit d'un trouble endocrinien (essentiellement thyroïde) soit d'un dysfonctionnement hépatique. Les lésions d'origine endocrinienne semblent être définitives.

Un œdème plus ou moins complètement réductible, avec augmentation de l'eau libre, entraînant une diminution du

rapport $\frac{\text{eau liée}}{\text{eau totale}}$ doit faire penser soit à un œdème d'ori-

gine rénale, soit à un œdème cardiaque, soit à un œdème vaso-moteur, dans la mesure où ces formes ne s'accompagnent pas de lésion hépatique. Dans ces cas, le rapport

$\frac{\text{eau liée}}{\text{eau totale}}$
dépassé rarement 15.

N°	DIAGNOSTIC CLINIQUE	EAU TOTALE	EAU LIBRE	EAU LIÉE	Eau liée Eau totale	Eau liée gramm. de protéides	Lipides	Sérum alb.	Sérum glob.	Sérine globuline
1	Néphrose lipoïdique chez un myxoédéma- teux	695	450	245	35,12	0,70	22,00	14,40	24,60	0,58
2	Néphrose chlorurémique } régime déchloruré régime normal . .	614	517	94	15,80	0,24	7,40	18,70	14,10	1,33
2 bis		679	585	94	13,80	0,27	11,80	30,10	18,20	1,66
3	Œdème chez un cardiaque	650	463	192	28,84	0,51	10,40	44,20	32,80	1,35
4	Anasarque : étiologie inconnue	712	520	187	27,00	0,55	11,20	22,10	20,40	0,91
5	Néphrite chronique œdémateuse	655	617	38,4	5,76	0,11	10,80	33,20	30,50	1,09
6	Spondylite avec œdèmes	681	577	104	15,30	0,28	7,20	38,20	22,40	1,70
7	Diabète insipide } régime normal . . régime déchloruré	649	536	113	17,40	0,30	8,60	32,50	24,30	1,33
7 bis		674	640	34	5,12	0,09	7,25	51,60	21,20	1,45
8	Œdème chez un hépatique	703	529	181	25,70	0,50	9,80	35,10	29,20	1,20
9	Œdème chez un cardiaque	788	618	170	21,50	0,74	6,85	30,80	43,60	1,18
10	Néphrose lipoïdique	701	540	161	22,50	0,43	22,50	18,50	26,25	0,70
	VALEURS NORMALES moyennes	650,3	504,3	146,0	22,50	0,43	8,00	45	30	1,5

N.-B. — Les résultats sont exprimés en grammes par litre.

Les formes les plus fréquentes sont mixtes et, dans ces cas, on peut avoir toutes les combinaisons possibles et, en

particulier, un rapport $\frac{\text{eau liée}}{\text{eau totale}}$ maintenu normal par une

double augmentation de l'eau liée (trouble protéïque dû à une lésion endocrinienne ou hépatique) et de l'eau libre (élément cardiaque ou rénal). Ces formes sont plus ou moins complètement réductibles selon la prépondérance de chacun des facteurs.

Nous avons rassemblé dans le tableau II les résultats expérimentaux des malades que nous avons observés ; il s'agit naturellement d'un schéma nécessairement un peu artificiel mais dont nous pensons pouvoir tirer les conclusions suivantes :

1°. - Les œdèmes dans lesquels le rapport $\frac{\text{eau liée}}{\text{eau totale}}$ est

augmenté en même temps que l'eau liée par gramme de protéïde sont dûs à une altération constitutionnelle des protéïdes globulaires. Ces œdèmes peuvent être considérés comme irréductibles ; un exemple typique en est fourni par la néphrose lipoidique pure ;

2°. - Les œdèmes avec diminution du rapport $\frac{\text{eau liée}}{\text{eau totale}}$

et une valeur normale de l'eau liée par gramme de protéïde correspondent en général à une accumulation d'eau circulante.

Les protéïdes globulaires ayant conservé leur intégrité, de tels œdèmes (d'origine cardiaque ou cardio-rénale) peuvent être considérés comme réductibles sous l'action des diurétiques et du régime déchloruré ;

3°. - Les œdèmes dans lesquels le rapport $\frac{\text{eau liée}}{\text{eau totale}}$ est

pratiquement normal, avec augmentation de l'eau fixée par les protéïdes, ne sont pas, en général, des œdèmes purs au sens défini au chapitre premier. Il s'agit de formes associées (œdèmes cardio-hépatiques, œdèmes de la néphrose lipoïdique, avec participation rénale). Ces œdèmes sont réductibles dans la mesure où la modification de la molécule protéïque n'est que partielle (augmentation relativement peu importante de la quantité d'eau fixée par gramme de protéïde).

La complexité même du mécanisme des œdèmes esquissée dès le début de ce travail et l'extrême diversité des facteurs susceptibles d'intervenir avec une importance d'ailleurs variable, montrent que ce schéma doit être interprété avec le maximum de souplesse ; nous pensons néanmoins que ces quelques considérations sont susceptibles d'apporter d'utiles indications sur le diagnostic et le pronostic des œdèmes.

RESUME ET CONCLUSIONS

Voici, sous forme aussi schématique que possible, les conclusions de notre étude :

1°. - On peut proposer de classer les œdèmes en deux grands groupes :

A. — Œdèmes dits *purs* explicables par un mécanisme pathogénique précis, subdivisés en :

a) œdèmes d'origine mécanique sous la dépendance de troubles circulatoires ou nerveux (œdèmes cardiaques et vaso-moteurs) ;

b) œdèmes physico-chimiques correspondant à l'impossibilité par l'organisme d'éliminer le chlorure de sodium (œdème brightique) ;

c) œdèmes chimiques dûs, au moins en partie, à une modification qualitative et quantitative des protides et des lipides de l'organisme (œdème de la néphrose lipoïdique et œdème de carence).

B. — Œdèmes dits *mixtes*, dont la pathogénie relève de l'association de deux ou plusieurs des facteurs précédents (œdèmes des hépatiques, œdèmes cardio-hépto-rénaux).

2°. - L'étude de l'eau dans l'organisme montre qu'une partie de cette eau est « liée » aux molécules protéïques de façon vraisemblablement irréversible, cette quantité est d'environ 150 grammes par litre de globules rouges ;

3°. - Au cours des différents syndromes œdémateux que nous avons pu suivre, nous avons objectivé l'étude de l'eau

en prenant en considération les deux expressions : $\frac{\text{eau liée}}{\text{eau totale}}$

et eau liée par gramme de protéïde, ce qui nous a conduits aux résultats suivants :

A. — Augmentation simultanée de ces deux expressions ; il s'agit, en général, d'œdèmes irréductibles avec bouleversement important de la formule humorale, surtout au point de vue protidique.

B. — Abaissement du rapport $\frac{\text{eau liée}}{\text{eau totale}}$ et valeur norma-

le ou légèrement abaissée de l'eau liée par gramme de protéïde ; les œdèmes paraissent alors devoir être réductibles sous l'action des tonicardiaques, des diurétiques ou du régime déchloruré ;

C. — Augmentation de l'eau liée par gramme de protéïde et valeur pratiquement normale du rapport $\frac{\text{eau liée}}{\text{eau totale}}$; il

s'agit, en général, de formes associées qui, pour l'instant, paraissent difficiles à classer. Le degré de réductibilité de ces œdèmes est d'autant plus grande que l'altération constitutionnelle de la molécule protéïque est elle-même moins importante, cette altération pouvant être appréciée par le dosage de l'eau liée.

BIBLIOGRAPHIE

1. DE CHAULIAC (G.). — La grande chirurgie, à Lyon chez Simon Rigaud, 1641.
2. PORTAL. — Observations sur la nature et le traitement des hydropisies. Librairie J.-B. Baillière, Paris, 1824.
3. ACHARD (C.). — Aperçu de la physiologie et de la pathologie du système lacunaire. Masson éd. 1924.
4. WIDAL (F.) et JAVAL (A.). — La cure de déchloruration dans le mal de Bright et dans quelques maladies hydropigènes. *Les Actualités médicales*, n° 60.
5. VALLERY-RADOT (P.) et MAURIAC (G.). — Le syndrome biologique de la néphrose lipoïdique. *Rapport du 65° Congrès des soc. savantes, Besançon*, 1932.
6. ACHARD (Ch.). — Le rôle du sel en pathologie médico-chirurgicales, n° 39.
7. BLUM (L.) et VAN CAULAERT. — Le rôle du sel dans les néphrites. Masson, éd. Paris.
8. BOSC (R.). — Les œdèmes de dénutrition, *Thèse médecine*, Montpellier 1943.
9. GOUNELLE (H.) et SASSIER (R.). — Modifications des protides du sérum au cours des premières phases de la dénutrition. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 10 mars 1945. *Presse méd.* 1945, p. 514, n° 12.
10. LECOCQ (R.). — Production expérimentale d'œdèmes par déséquilibre alimentaire. *C. R. Acad. de Méd.*, 3 juillet 1945. *Presse méd.* 1945, p. 385, n° 25.
11. ZELDIG, ALLUING, MAC COORD, KULKA. — Le métabolisme des protides du plasma, diminution durable des protides circulant avec un régime alimentaire pauvre en protides. *Ed. Centre Recherche scientifique*, vol. VI.

12. WALLERY-RADOT (P.), WOLLFROMM (R.), LAROCHE (E.) et TABONE (J.). — La néphrose lipœidique. *Annales de Médecine*, 1946, I, 88-98.
13. AUDIER (S.). — La thérapeutique des œdèmes cardiaques par l'association de diurétiques mercuriels et d'extrait thyroïdien. *Presse méd.*, 25 janvier 1947, 61-62, n° 6.
14. JOSUE et PARTURIE. — Les cardio-rénaux. Paris, Lefrançois éd., 1921.
15. VALLERV-RADOT (P.), DELAFONTAINE (P.) et TROMBERTE. — L'évolution de la néphrose lipœidique vers l'azotémie. *Annales de médecine*, juin 1935.
16. FIESSINGER (N.) et FAUVET (J.). — Néphroses, néphrites intriquées. *Presse méd.* 1943, I, n° 1.
17. LASSERRE, LEVRAT, BARDIER et MOUDELOUS. — Néphrite-néphrose chez un enfant de 30 mois. *C. R. Soc. anatomo-clinique des Hôpitaux de Toulouse*, 15 décembre 1944. *Presse méd.*, 1945, 123, n° 10.
18. SERRE (H.). — Le rôle du foie dans le métabolisme de l'eau. *Gaz. Hôp.*, 11 juin 1938, n. 769.
19. LABBÉ (M.) et GUERICHAULT (H.). — Les œdèmes bicarbonatés chez les diabétiques. *Soc. Méd. Paris*, 7 mars 1913.
20. CACHERA (R.) et BARBIER (P.). — Anasarque myxœdémateuse. *C. R. Soc. d'endocrinologie*, 28 juin 1943, *Presse méd.*, 1943, p. 445, n° 33.
21. MAYER (A.) et SCHAEFFER (M.). — Recherches sur les constantes cellulaires, teneur des cellules en eau. *Journal de physiothérapie et pathologie générale*, 1914, 16-1 et 23.
22. CRISTOL (P.) et BÉNÉZECH (C.). — L'eau libre des hématies, sa mesure, ses variations. *Arch. intern. de physiol.*, 1946, 54-148.
23. CRISTOL et BÉNÉZECH (C.). — Action des anticoagulants et des électrolytes en général sur le rapport chloré globuloplasmatique. *Bul. soc. biol.* 1943, XXIV, 393.
24. CRISTOL (P.) et BÉNÉZECH (C.). — Les anticoagulants et le dosage du rapport chloré globulo-plasmatique. *Bull. Soc. Pharm.* 1944-1945, 160.
25. BÉNÉZECH (C.). — Anticoagulants et répartition globulo-plasmatique des éléments minéraux du sang. *Thèse médecine Montpellier*.

26. GORTNER (R. A.). — The role of water in the structure and property of protoplasm. *Annal Review of biochemistry* 1932, I, 21-54.
27. GORTNER (R. A.) et NEWTON (R.). — A method for estimating the hydrophilic colloïd content expressed tissue fluides. *Botan. gaz.* 1922, 74, 442.
28. RUBNER. — Über die Wasserbindung in kolloïden mit besonderer Berücksichtigung des Quergestreiften muskels. *Abhandl. Preuss. Akad. Wiss. Phys. Math. Klassen*, 1922, 111.
29. TONES (F.). — Untersuchung zur Frage der Wasserbindung in Kolloïden und tierisch gewebe. *Biochem. Z.*, 1925, 174, 157.
30. ROBINSON (W.). — Free and bound water determination by the method of fusion of ice method. *J. Biol. chem.*, 1931, 92, 699.
31. HILL (A. V.). — The state of water in muscle and blood and the osmotic behavior of muscle. *Proc. Roy. Soc.*, 1936, 106-477.
32. MARGARIA (R.). — The vapour pressure of normal human blood. *J. physiol.* 1930, 70, 417.
33. GROLLMAN (A.). — *J. gen. physiol.*, 1931, 14, 661. Cité par Gortner, voir référence n° 28.
34. BRIGGS (C. R.). — Water relationships in colloïds. 1) Vapor pressure measurement on elastic gels. *Journ. phys. chem.*, 1931, 35, 2, 114. — 2) Bound water in colloïds, *ibid.*, 1932, 36, 367.
35. KREVISKY (C.). — The determination of quantity of free water in érythrocyte. *Biochem. J.*, 1930, 24, 815.
36. GOUGH. — *Biochem. J.*, 1924, 18, 202, cité par Gortner, voir référence 28.
37. SCHIODT (E.). — On the quantity of free water in the red blood corpuscles. *Biochem. J.*, 1931, 25, 8.
38. FAURE-FREMIET. — L'œuf de sabellaria alveolata. *Arch. d'anat. microsc.* 1924, 20, 211.
39. BIALASZEWICKZ. — Recherche de la répartition des électrolytes dans le protoplasma des cellules ovulaires. *Protoplasma*, 1928, 6, 1.

40. NICLOUX (M.). — L'eau des tissus. 1) Possibilité de mettre en évidence une eau imperméable à l'alcool éthylique, sa fixation par les protéides, sa mesure, ses variations. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1934, 16, 822, 864.
 41. NICLOUX (M.). — L'eau des tissus. 2) Nouvelles contributions d'une eau liée aux protéides. *Ibid.*, 1939, 20, 98.
 42. NICLOUX (M.). — L'eau des tissus. 3) Recherche sur la diffusion de l'alcool éthylique sur les algues marines dans ses rapports avec l'eau liée. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1941, 23, 1194.
 43. NICLOUX (M.). — L'eau des tissus. 4) Eau de cristallisation et eau liée. *Ibid.*
 44. EGE (R.). — Untersuchungen über die Vohlung venderungen der Blut kørpeschen in lösungen von verschiedenen osmotischen Durck. 3) Studien über das osmotische Verhalten der Blut kørperschen. *Biochem. Z.* 1922, 130, 99.
 45. NETTER. — *Pfluger. Arch.*, 1929, 222, 724. Cité par Schiodt. Cf. référence 39.
 46. RASZEJA (S.) et SLAWINSKI (A.). — Sur la détermination de la quantité d'eau libre du globule rouge du sang humain. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1934, 16, 96.
 47. LABBÉ (M.) et VIOLLE (P. L.). — Le métabolisme de l'eau. Masson, édit., 1927.
 48. RATHERY (F.). — Les régimes chlorurés et déchlorurés. (Les thérapeutiques nouvelles). Paris, Baillière, 1932.
-

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la thèse ayant pour titre :

Rôle de l'eau libre et de l'eau "liée"
du sang dans la pathogénie des œdèmes
par Marc PAGÈS •

Je pense que la Faculté
peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 2 Juin 1947

Le Professeur,
CRISTOL

Vu :

Montpellier, le 4 Juin 1947

Le Doyen,
GIRAUD

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 6 Juin 1947

le Recteur,

Pour le Recteur :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université.

GIRAUD

La Faculté de Médecine Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

